

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mepolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden (SCS) und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mepolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT SYNAPSE.

Bei der Studie SYNAPSE handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete Studie zum Vergleich von Mepolizumab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit dem intranasalem Kortikosteroid Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 seit ≥ 12 Wochen anhaltenden Symptomen der chronischen Rhinosinusitis mit rezidivierenden bilateralen Nasenpolypen und mindestens 1 Nasenpolypen-Operation innerhalb der letzten 10 Jahre vor Studieneinschluss. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine mindestens 8-wöchige Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) vor Screening aufweisen.

Vor Randomisierung erfolgte eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der Patientinnen und Patienten auf die Erhaltungstherapie mit 400 μg intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50 μg je Nasenöffnung 2-mal täglich) umgestellt wurden, falls zuvor andere INCS zur Behandlung eingesetzt wurden oder bis zu dem Zeitpunkt noch nicht die Maximaldosierung von Mometasonfuroat eingesetzt wurde.

Im Anschluss an die Run-in-Phase sollten nur diejenigen Patientinnen und Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der Einschlusskriterien zu Screening auf einer Skala von 0 bis 8 einen Nasenpolypenscore von ≥ 5 (≥ 2 für jedes Nasenloch) sowie über die letzten 7 Tage vor Randomisierung einen VAS-Score der Gesamtsymptome > 7 und der nasalen Obstruktion > 5 zeigten.

In der Behandlungsphase wurde die Gabe von intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat waren bei Bedarf Nasenspülungen mit Salzlösung, systemische Antibiotika, eine kurzzeitige Therapie mit vornehmlich oralen systemischen Kortikosteroiden (OCS) und Operationen zur Behandlung der Nasenpolypen erlaubt.

In die Studie SYNAPSE wurden insgesamt 414 Patientinnen und Patienten¹ randomisiert (1:1) einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab (N = 206) oder Placebo (N = 201) zugeteilt.

Primäre Endpunkte waren die mittlere Veränderung der VAS nasale Obstruktion in den Wochen 49-52 und die Veränderung des Nasenpolypenscores zu Woche 52. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie

Die Studie SYNAPSE hat folgende Limitationen: zum einen verbleibt eine Unsicherheit, ob durch den Einschluss in die Studie (notwendige) Operationen bei einigen Patientinnen und Patienten ggf. erst verzögert durchgeführt wurden. Zum anderen verbleiben Bedenken, ob alle Patientinnen und Patienten mit Aspirin-exazerbierter Atemwegserkrankung (AERD) im

¹ Von den 414 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 7 irrtümlich randomisiert und nachträglich ausgeschlossen.

Vorfeld sowie auch im Rahmen der SYNAPSE-Studie adäquat behandelt worden sind. Diese Limitationen der Studie führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit (siehe unten).

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunkübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SYNAPSE als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossenen Endpunkte Mortalität und SUEs als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund hierfür ist der hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteil an ersetzten Werten (Interventionsarm 19 % vs. Placeboarm 32 %), der sich hauptsächlich aus der vom pU gewählten Ersetzungsstrategie ergibt, bei der erhobene Werte ersetzt werden. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über den SF-36v2, sind nicht verwertbar. Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Die oben beschriebenen Limitationen der Studie führen insgesamt zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Daher können auf Basis der in der Studie SYNAPSE gezeigten Effekte für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Der pU wählt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Ersetzungsstrategie, in der Patientinnen und Patienten, die sich einer Nasenpolypen-Operation oder einer Sinuplastie unterzogen haben, der schlechteste beobachtete Wert vor dem Eingriff zugewiesen wird. Nach einer Nasenpolypen-Operation wurden Patientinnen und Patienten allerdings weiterhin mit der Studienmedikation behandelt und weiterhin Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 52 erhoben. Diese Daten sind für die Nutzenbewertung relevant, gehen jedoch in die vorgelegten Auswertungen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ein. In der vorliegenden Situation werden die vom pU vorgelegten Auswertungen mit der beschriebenen Ersetzungsstrategie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Da jedoch unklar ist, wie sich die vom pU ersetzten Daten nach Nasenpolypen-Operation auf die Effekte auswirken, sind statistisch signifikante Effekte in der vorliegenden Bewertung nicht quantifizierbar.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie SYNAPSE traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchssinns

Für die Endpunkte nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz / Druckgefühl im Gesichtsbereich und Verlust des Geruchssinns, jeweils erhoben über eine visuelle Analogskala (VAS), zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 1,5$ Punkte jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22; Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)

Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um $\geq 16,5$ Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mepolizumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36v2 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Mepolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und nicht schwerwiegende /

nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen von jeweils nicht quantifizierbarem Ausmaß. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit INCS.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Mepolizumab.

Tabelle 3: Mepolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Kortikosteroide im Rahmen einer Schubtherapie) erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Mepolizumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit (zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie) nicht angezeigt sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.